

(2) 9

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-300836

(43)Date of publication of application : 23.10.1992

(51)Int.Cl.

A61K 35/78
A23L 1/30

(21)Application number : 03-091074

(71)Applicant : NIKKO KYODO CO LTD

(22)Date of filing : 29.03.1991

(72)Inventor : HAYASHI EIICHI
KUNITOMO MASARU
IKEDA KUNIHIKO(54) HEPATIC DYSFUNCTION PREVENTIVE AGENT AND FUNCTIONAL FOOD HAVING
PREVENTIVE ACTION ON HEPATIC DYSFUNCTION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a hepatic dysfunction preventive agent or a functional food, available from a raw material, derived from natural products and having high safety according to simple extracting operation without using chemicals dangerous to human bodies and effective in preventing and treating the hepatic dysfunction without any side effects.

CONSTITUTION: A hepatic dysfunction preventive agent or a functional food having preventive action on hepatic dysfunction, containing a tea extract separated from tea leaves with water, an alcohol or a mixture solution thereof as an extracting solvent as an active ingredient and having the aforementioned effects is obtained. Furthermore, raw leaf parts may directly be used as the tea leaves or dried for use. Tea prepared by, as necessary, fermenting the tea leaves, then steaming, rolling or twisting and drying the tea leaves, e.g. green tea, 'SENCHA' (green tea or middle grade), toasted green tea, oolong tea or black tea may be used. Extraction is carried out by adding 500-5000 pts.wt. solvent to, e.g. 100 pts.wt. dried tea leaves. The resultant extract solution is concentrated until the amount of the tea extract ingredient attains 30-50wt.%.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of
rejection][Kind of final disposal of application other than
the examiner's decision of rejection or
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection][Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(51) Int.Cl.⁵
 A 6 1 K 35/78
 A 2 3 L 1/30

識別記号 庁内整理番号
 ACS C 7180-4C
 B 8114-4B

F I

技術表示箇所

(21)出願番号 特願平3-91074
 (22)出願日 平成3年(1991)3月29日

(71)出願人 000231109
 日本鉱業株式会社
 東京都港区虎ノ門二丁目10番1号
 (72)発明者 林 栄一
 静岡県静岡市緑町7番32号
 (72)発明者 国友 勝
 兵庫県芦屋市高浜町3番1の724
 (72)発明者 池田 邦彦
 東京都港区虎ノ門2丁目10番1号 日本鉱
 業株式会社内
 (74)代理人 弁理士 藤野 清也

(54)【発明の名称】 肝機能障害予防剤及び肝機能障害予防作用を有する機能性食品

(57)【要約】

【目的】 肝機能障害を予防する医薬または機能性食品の提供

【構成】 茶葉を、水、アルコールまたはこれらの混合溶媒を用いて抽出し、茶抽出物を有効成分とする肝機能障害予防剤または肝機能障害予防食品、抽出物は、乾燥茶葉100重量部に対し溶媒500～5,000重量部を用い3分～10時間抽出することによって得ることができる。

【効果】 肝機能障害予防剤(食品)を経口投与すると肝炎、脂肪肝、肝硬変の発症を防ぎ、これらの症状を軽減し、治療することはできる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 茶葉を水、アルコール又はこれらの混合溶液を抽出溶媒として抽出した茶抽出物を有効成分とする、肝機能障害予防剤。

【請求項2】 茶葉を水、アルコール又はこれらの混合溶液を抽出溶媒として抽出した茶抽出物を含有せしめてなる、肝機能障害予防作用を有する機能性食品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、水、アルコールまたはこれらの混合液を溶媒として茶葉から抽出した茶抽出物を有効成分とする肝機能障害予防剤もしくは機能性食品に関する。

【0002】

【従来の技術】 近年、各種の成人病の中でも、特に肝臓病に起因する死亡が、がん、心臓疾患、脳血管疾患について多い。肝障害は、臨床的には急性肝炎、慢性肝炎、脂肪肝、肝硬変等に区分され、原因的には、アルコール性、ウイルス性等に分けられる。通常急性肝炎は、ウイルスに起因するものが多く、また、酒の飲みすぎ等によって、脂肪肝、更には肝硬変が引き起こされるといわれている。

【0003】 肝障害は、殆ど自覚症状がなく、軽い病変では気付かれない事が多い。そこで、肝障害の早期発見のために、通常血液中のGOT, GPTを測定する肝機能検査が行われている。

【0004】 このように肝障害は、自覚症状等を伴わないことが多く、発見が遅れて手遅れになったり、軽度の肝障害の場合でも、回復には相当の日数を要するなど、腎障害等と並んでやっかいな疾病の一つである。従って、肝障害の予防や治療について、各方面から数多くの研究や検討がなされている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 肝障害予防のための日常生活における対策としては、① 過労を避ける。② バランスよい食品の摂取。③ アルコールの暴飲を慎む。④ 肝障害の危惧のある薬品の服用を避ける。等があげられる。しかしながら、適切な食生活、規則正しい生活を心掛けて、これらの対策を保持するよう自ら管理することは、現実的には相当難しく、さらに自覚症状を伴わないとため管理をより困難にしている。

【0006】 また、高血圧やコレステロールを抑える薬、インフルエンザのワクチンのように疾病によっては予防に極めて効果的な薬品があるが、肝障害の予防剤又は予防食品などで十分な効果を示すものは未だ見られない。

【0007】 一方、茶は古くより保健と延命の妙薬として知られている。その薬効としてカフェイン効果、カテキン効果、ビタミンC効果などが良く知られている。また、茶の成分を分画して得られるカテキン類に特に薬理

効能のあることが知られている。茶の効果はこれらの個々の効果による分画成分の効果によることはもちろんであるが、茶または茶抽出物に含まれる全ての成分による総合的な効果が茶の効果として表れるものと考えられる。

【0008】 そこで、本発明の目的は、天然物由来の安全性の高い茶葉を原料として、人体に危険な化学薬品を用いることなく、単に水あるいはアルコールで抽出した抽出物を用いて、優れた肝障害予防剤、治療剤、あるいは肝障害予防、治療作用を有する機能性食品を提供することにある。

【0009】

【課題を解決するための手段】 本発明者等は、茶葉から水、又はアルコール等で抽出した茶抽出物の薬理作用について鋭意研究を重ねた結果、茶抽出物が肝障害予防や治療に有効であることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0010】 すなわち、本発明は、茶葉を水、アルコール又はこれらの混合溶液を抽出溶媒として抽出した茶抽出物を有効成分とする肝機能障害予防剤、あるいは前記茶抽出物を含有してなる肝機能障害予防作用を有する機能性食品である。

【0011】 本発明における茶抽出物は、ツバキ科の常緑低木 *Thea Sinesis L.* の葉を水あるいは人体に無害なアルコールもしくはこれらの混合溶液で抽出する。これらは、生の葉部を使用してもよく、また葉部を乾燥して用いてもよく、さらに葉部を発酵させあるいは発酵させることなく蒸成し、揉捻、乾燥を行ったものを用いてもよい。このようなものとして緑茶、煎茶、ほうじ茶、ウーロン茶、紅茶等がある。

【0012】 抽出は、例えば乾燥した茶葉100重量部に対し溶媒500～5000重量部を加えて行う。溶媒としては、水、温湯、熱湯、あるいはエタノールもしくはその含水物が用いられ、乾燥した茶葉を前記溶媒に浸漬するかあるいは加熱下で3分間～10時間抽出を行うことが望ましい。得られた抽出液は、抽出溶剤を除去して濃縮する。濃縮は、前記抽出液を茶抽出成分が30～50wt%程度になるまで濃縮する。なお、乾燥した葉100重量部は生葉約500重量部に相当する。また、アルコール抽出液の場合濃縮する前後に、活性炭、酸性白土あるいは珪藻土等を用いて不必要な成分を吸着除去し、濃縮液を脱色してもよい。

【0013】 さらに、濃縮液を蒸発乾固したりあるいは凍結乾燥し、粉末としてもよい。特に抽出液を活性炭で処理し、凍結乾燥を行うと得られる製品の保存中の変色を防止することができる。本発明では得られた濃縮液または粉末が茶抽出物として用いられる。これはそのまま用いてもよく、あるいはこれらをドリンク剤、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等としたものを用いてもよい。

50 さらに、精製水に溶解して用いてもよく、またこれらを

飲食品原料に添加して用いてもよい。添加量としては1日当たり粉末の場合1,000~3,000mgの濃縮液の場合3~10gを摂取するようにするとい。飲食品としては、例えば、ジュース、酒類、ビール等の飲料、麺、パン、米飯、ピスケット等の穀類加工品、ソーセージ、ハム、かまぼこ等の練製品、バター、ヨーグルト等の乳製品、チューインガム、キャンデー等の菓子、ふりかけ、調味料等が用いられ、これらの製造の適宜の段階で必要量添加することができる。

【0014】本発明における茶抽出物は、前記したように3分~10時間抽出され、茶抽出物濃度30~50wt%程度に濃縮されるあるいは乾燥固化又は粉末化されたものであって、このような長時間抽出が行われ、かつ濃縮されている点で通常の茶飲料とは明確に相違する。

【0015】本発明における肝障害予防剤は、前記したように濃縮液そのままあるいはドリンク剤、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等の形として経口的に投与される。これらの剤の製造は、茶抽出物濃縮液あるいは粉末に增量剤、バインダー、崩壊剤、着色剤等をその製剤の剤型に応じて加えて従来知られている慣用の製剤の製造法を用いて製造するとよい。投与量は、成人に対し粉末の場合1日約1,000~3,000mgを、また濃縮液の場合3~10gを1日数回に分けて投与する。この投与量は、日常飲用しているお茶の数倍量に相当する。この抽出物は常用されている茶葉の成分であるので毒性はなく、従って上記投与量を超えて投与しても何等支障はない。このようにすると肝機能障害を未然に防げるとともに、その治療にも有用である。

成 分 名	
水分	
脂質	
灰分	
全窒素	
無水カフェイン	
タンニン	
エピカテキン	
エピカテキンガレート	
エピガロカテキン	
エピガロカテキンガレート	
フラボノイド	
ケンフェロール	0.85
ケルセチン	0.74
ミリセチン	0.29
全糖	12.9
水溶性多糖類	2.4
全アスコルビン酸	0.87
テアニン	2.1
総クロロフィル	15.9*

【0016】また、本発明における機能性食品は、前記したように本発明における茶抽出物を添加した飲食品であって肝機能障害の予防あるいは治療に有用である。このように、茶抽出物を薬品や機能性食品のかたちで、または単に清水に溶かして摂取するだけでも、血液中のGOT値の上昇を抑え、肝機能障害の予防に有効に用いることができる。すなわち、肝炎、脂肪肝、肝硬変等の発症を防ぎ、これらの症状を軽減乃至治療することができる。

10 【0017】本発明についてさらに詳細かつ具体的に説明する。

(1) 茶抽出物の製造

乾燥茶葉50gを70℃の温水1000mlに5分間浸出操作を行い、濾過した。濾液のpHは約5.9であった。この濾液を直ちに凍結乾燥した。こうして緑色粉末状の温水による茶抽出物12gを得た(抽出物1g当たり煎茶4.2gのなかの抽出成分を含有)。

【0018】また、乾燥茶葉100gを95%エタノール1000mlに浸漬し、80℃で3時間抽出した。得られた抽出液を濾過して茶葉を除去した後、茶葉抽出物濃度が約5wt%程度になる迄濃縮した。該濃縮液に清水210ml及び活性炭85gを入れ、約60℃で3時間攪拌混合した。そして、活性炭を濾過除去した後、エタノールと一部の水を蒸発除去して、茶成分濃度約50%に濃縮したところ、濃褐色の水溶液30gを得た。

【0019】このようにして得た温水抽出物、及びエタノール抽出物の成分分析値(wt%)を、表1に示す。

【0020】

【表1】

温水抽出	エタノール抽出
凍結乾燥物	精製濃縮液
1.2	53.6
0.6	0.3
11.5	1.3
3.5	1.1
7.5	2.1
31.8	21.4
3.3	1.4
2.5	2.1
11.0	5.9
15.0	8.9
ケンフェロール	0.04
ケルセチン	0.15
ミリセチン	0.10
12.9	10.9
2.4	0.01
0.87	—
2.1	0.5
15.9*	—

5	6
カルシウム	0. 0 6
ナトリウム	0. 0 2
カリウム	5. 5
マグネシウム	0. 0 4

(単位wt%、ただし*はmg/100g)

【0021】(2) 茶抽出物の肝障害予防評価試験

(i) 実験動物

一群6匹のWistar系雌性ラット(10週令、体重150~160g; Japan SLC(株)製)を8

群用意し、生理食塩液のみの投与する第I群と、肝障害誘発化学物質の一つであるガラクトサミンを投与する第II~V群とに分け、さらに第III~V群には茶抽出物を投与し、投与する茶抽出物が温水抽出によるものである場合に、添字aを付し、エタノール抽出物の場合には添字bを付した。

【0022】(ii) ガラクトサミン投与液の調製及び投与量の決定

ガラクトサミン投与液は、D(+)ガラクトサミン塩酸塩(galactosamine hydrochloride)3.8gを、生理食塩液11mlに溶解し、1N NaOH水溶液で中和して投与液(注射液)を調整した。

【0023】ガラクトサミンの投与量を、400mg/kg、700mg/kg、及び1000mg/kgの3*

* レベルで24時間後のGOT、GPT活性の変化量を求める予備実験の結果に基づき、肝障害を起こすに十分なガラクトサミンの投与量を700mg/kgに決定した。

10 【0024】(iii) 実験手順

各群への茶抽出物及びガラクトサミン等の投与の詳細及び評価分析用サンプルの採取は次の通り。

【0025】①投与の詳細

ラットへの投与量は表2に示すとおりである。茶抽出物は、ガラクトサミン投与15時間前、投与時、8時間後、24時間後、及び32時間後の計5回、表2記載の量を強制的に経口投与した。第I群への生理食塩水は、第II~V群へのガラクトサミン投与と同じタイミングで1回投与した。なお、温水抽出物(粉体)は、清水に溶解させて投与した。また実験中の給餌は、固形飼料を自由に摂取させた。エタノール抽出物の投与レベルは、タンニン量が温水抽出物と同じ量となるようにした。

【0026】

【表2】

(溶剤)	生理食塩水	ガラクトサミン	茶抽出物	
			(温水)	(エタノール)
	腹腔内投与(注射)		強制経口投与	
第I群	0.5ml	—	—	—
第II群		700mg/kg	—	—
第IIIa群 第IIIb群	— —	700mg/kg 700mg/kg	50mg/kg×5回 —	— 75mg/kg×5回
第IVa群 第IVb群	— —	700mg/kg 700mg/kg	100mg/kg×5回 —	— 150mg/kg×5回
第V a群 第V b群	— —	700mg/kg 700mg/kg	200mg/kg×5回 —	— 300mg/kg×5回

【0027】②血液サンプルの採取、解剖

評価に必要な血液及び臓器摘出は、各ラットにつき次のようにして行った。ガラクトサミン投与時を基準として

(1) 血液を8時間後及び24時間後の2回は尾静脈より約0.6cc採取し、

(2) 血液を48時間後には、腹部大動脈より約3.0

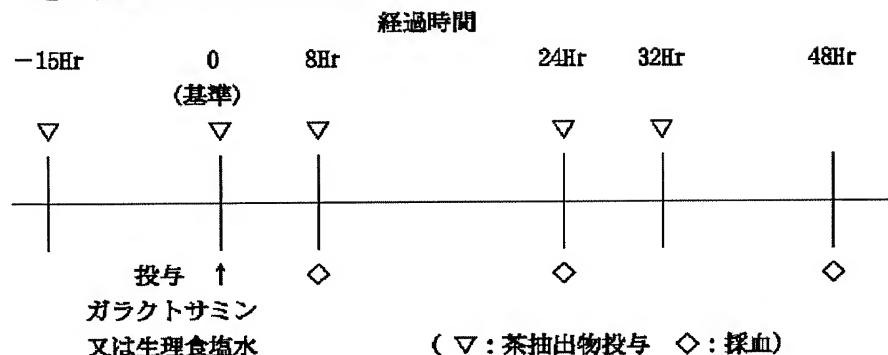
cc採取した。

(3) 48時間後の採血後直ちに解剖し、肝臓は各種の測定を行うまで-80°Cにて保存した。

なお、茶抽出物を投与しない第I群及び第II群の採血は、茶抽出物投与の場合と全く同じ採取時間に、同じようにして行った。また、全てのラットは、各採血前12

時間の間絶食させた。

【0028】以上の一連の手順を示すと以下のとおりで*



*ある。

【0029】(iv) 測定項目と測定方法

肝障害に関するパラメータのうち、採取した血液から分離した血清より、肝機能を示すGOT、GPT及びALP活性を測定試験キット（和光純薬製、型番等）を用いて測定した。また、摘出した肝臓から肝代謝酵素活性について、血液中の遊離型コレステロールをエステル型に変換する酵素であるLCATの活性を国友らの方法（Japan J. Pharmacol., 34, 153-158, 1984）で、典型的な薬物代謝酵素である肝ミクロソームP-450を大村らの方法（J. Biol. Chem., 239, 2370-2378, 1964）で、血液中の糖質コルチコイドのマーカー酵素といわれるチロシントラヌスアミナーゼ（TTA）活性をThomasらの方法（Anal. Biochem., 16, 395-401, 1966）で測定した。

【0030】(v) 統計処理

得られた測定値は平均値±標準誤差で表示し、第II群（GA投与群）との測定値間の有意差検定にはStudent's t-testを適用した。

【0031】(5) 実験結果

実験結果を図1～図6に示す。図1-(a)、図1-(b)は、それぞれ温水抽出物及びエタノール抽出物投与での、GOT活性の変化を示すものである。温水抽出物及びエタノール抽出物両投与群ともガラクトサミン（GA）投与24時間後において用量依存的な抑制効果を示し、特に最高用量投与の第V群においては有意な抑制を示している。また48時間後でも減少傾向を維持していた。

【0032】図2-(a)、図2-(b)は、それぞれ温水抽出物及びエタノール抽出物投与での、GPT活性の変化を示すものである。GOTの結果と殆ど全く同じ傾向が認められる。

【0033】図3-(a)、図3-(b)は、それぞれ温水抽出物及びエタノール抽出物投与での、ALP活性の変化を示すものである。温水、エタノール両投与群ともGA投与24及び48時間後において抑制効果が認められる。

【0034】図4-(a)は、温水抽出物投与でのLC

(▽:茶抽出物投与 ◇:採血)

ATの活性の変化を示す。茶抽出物は、LCAT活性を抑制する傾向を示している。

【0035】図5-(a)及び図6-(a)は、温水抽出物投与で、48時間後の肝ミクロソームP-450及びチロシントラヌスアミナーゼ（TTA）活性の比較をそれぞれ示す。茶抽出物の投与はP-450を抑制し、TTA活性を増強する傾向を示す。

【0036】これらの結果から、茶の温水抽出物及びエタノール抽出物は用量依存的に肝障害を予防する効果があると認められる。茶の抽出物中のタンニン類のカテキンに加えて、その他のフラボノイド、ビタミンC等の成分との相互作用として肝障害を抑制していると判断される。また、投与量は、温水抽出物の場合50～200mg/kg、及びエタノール抽出物の場合75～300mg/kgの範囲で充分効果が得られる。

【0037】次に本発明の実施例を示す。

【実施例1】蒸留水1000mlを70℃に加熱し、これに乾燥茶葉（市販品）50gを二重にガーゼに包み、投入し攪拌しながら5分間抽出した。抽出液を外部を氷で冷却しながら20℃まで冷却した。ガーゼをしぼって茶葉中に含まれている水を回収した。この抽出液を真空濾過器で濾過し、約820mlの濾液を得た。次に、この濾液を-55℃に急速に冷却して凍結し、0.001気圧で脱水乾燥を行って、約12gの粉末（水分含有量約1～1.5%）を得た。

【0038】

【実施例2】茶葉100gを95%エタノール1000mlに浸漬し、3時間抽出した。抽出後濾過して茶葉を除去し、エタノールを蒸発し、抽出物濃度を5.5wt%に濃縮した。該濃縮液に清水210ml及び活性炭85gを入れ、約60℃で3時間攪拌混合した。そして、活性炭を濾過除去した後、エタノールと一部の水を蒸発除去して、茶成分濃度約50%に濃縮したところ、濃褐色の水溶液30gを得た。

【0039】

【実施例3】実施例1で得られた凍結乾燥粉末20重量部に、乳糖6.5重量部、デキストリン1.0重量部、タルク7.5重量部及び水を適量加え常法に従って錠剤とし

た。

【0040】

【実施例4】実施例1で得られた凍結乾燥粉末10gと蔗糖10g、水あめ64g、有機酸1g、香料0.2g及び水少量とを混合し、常法により加熱冷却し、キャンディを製造した。

【0041】

【実施例5】実施例2で得られた濃褐色液3gと蔗糖15g、蜂蜜1g、ソルビトール0.3g、アミノ酸20mg、ビタミン類360mg、有機酸180mg、香料100mgを混合し、常法により加熱冷却し、キャンディを製造した。

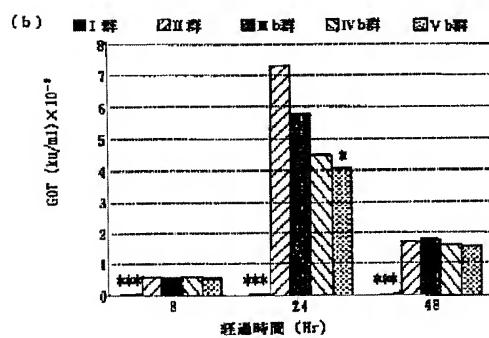
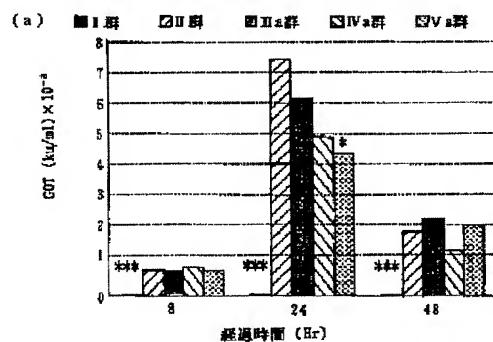
【0042】

【発明の効果】本発明は、茶葉から水又はアルコール、もしくはこれらの混合液を抽出溶媒として抽出した茶抽出物を有効成分とする肝機能障害予防剤又は茶抽出物を添加した機能性食品であるので、簡単な抽出操作で得られ、副作用がなく、肝機能の低下を予防するものであり、薬剤、或いは機能性食品として極めて有用なものである。

【図面の簡単な説明】

【図1】(a) 温水抽出物を投与した場合、GA(ガラクトサミン)投与後の経過時間に伴なうGOTの変化を示す。

【図1】



(b) エタノール抽出物を投与した場合、GA投与後の経過時間に伴なうGOTの変化を示す。

【図2】(a) 温水抽出物を投与した場合、GA投与後の経過時間に伴なうGPTの変化を示す。

(b) エタノール抽出物を投与した場合、GA投与後の経過時間に伴なうGPTの変化を示す。

【図3】(a) 温水抽出物を投与した場合、GA投与後の経過時間に伴なうALP活性の変化を示す。

(b) エタノール抽出物を投与した場合、GA投与後の経過時間に伴なうALP活性の変化を示す。

【図4】(a) 温水抽出物を投与した場合、GA投与後の経過時間に伴なうLCAT活性値の変化を示す。

【図5】(a) 温水抽出物を投与した場合、GA投与48時間後の肝ミクロソームP-450を示す。

【図6】(a) 温水抽出物を投与した場合、GA投与48時間後のチロシントランスマニナーゼ(TTA)活性を示す。

【符号の説明】

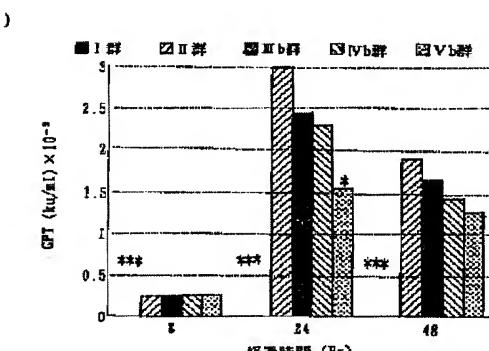
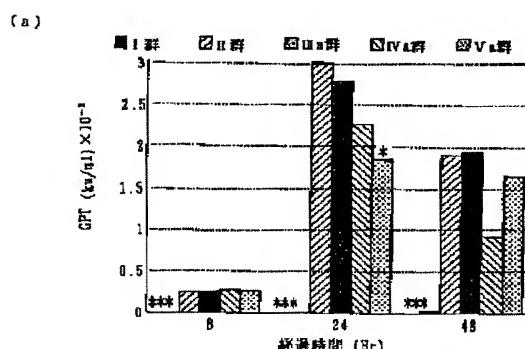
*、**及び***は、II群との次のような有意差を示す。

* $P < 0.05$

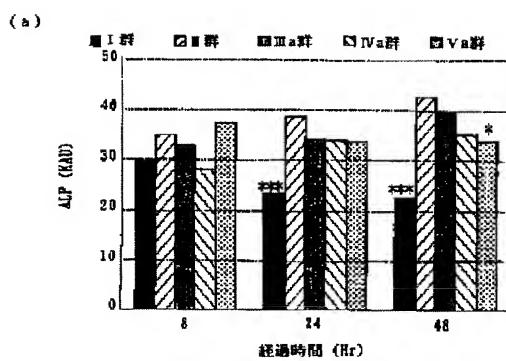
** $P < 0.01$

*** $P < 0.001$

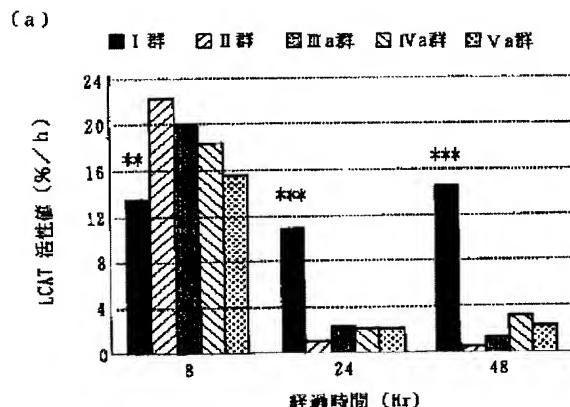
【図2】



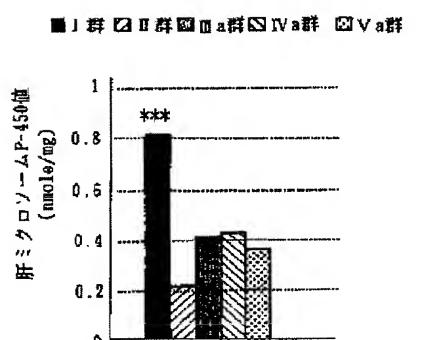
【図3】



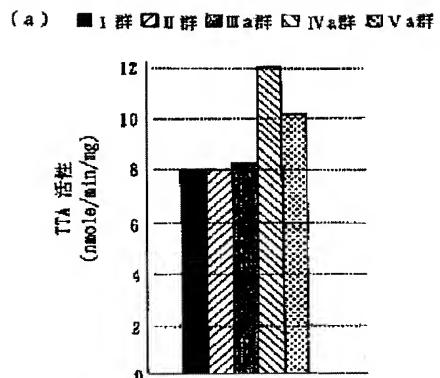
【図4】



【図5】



【図6】



apo

送信者：“apo” <gaikoku@arugapat.jp>
宛先：“Tadashi Tsukamoto” <tps@gol.com>
送信日時：2007年10月29日 14:58
添付：KS0797-2 拒絶理由通知書.pdf; KS0733-1 拒絶理由通知書.pdf; KS0733-2 拒絶理由通知書.pdf;
KS0797-1 拒絶理由通知書.pdf
件名：拒絶理由通知書英訳依頼の件 (Our Ref: KS0797 2件、 Our Ref: KS0733 2件)

塚本様

平素より大変お世話になっております。

添付拒絶理由通知書の英訳を下記納期までにお願い致します。

納期:KS0797 (2件) 2007年11月30日
KS0733 (2件) 2007年12月14日

以上宜しくお願い致します。なお本状を受領されましたら、ご一報下さい。

〒103-0013
東京都中央区日本橋人形町1-3-6 共同ビル
tel. 03-3669-0904 fax. 03-3669-8610
特許業務法人アルガ特許事務所
担当:吉倉幸子
e-mail gaikoku@arugapat.jp
